

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-49070

(43)公開日 平成6年(1994)2月22日

(51)IntCl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 4	7019-4C		
// A 6 1 K 31/505	A D Z	9360-4C		

審査請求 有 発明の数3(全 6 頁)

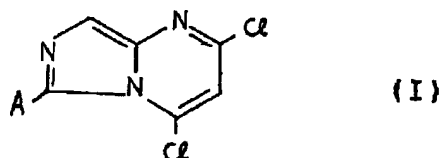
(21)出願番号	特願平3-205621	(71)出願人	000001395
(62)分割の表示	特願昭59-165468の分割		杏林製薬株式会社
(22)出願日	昭和59年(1984)8月7日		東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
		(72)発明者	入倉 勉
			東京都練馬区大泉学園町7丁目10番28号
		(72)発明者	鈴江 清吾
			埼玉県久喜市青葉4丁目13番地の4
		(72)発明者	村山 哲
			栃木県下都賀郡野木町大字友沼6095番地
		(72)発明者	木下 進
			栃木県下都賀郡野木町大字友沼卯ノ木5932番地
		(74)代理人	弁理士 箕浦 清

(54)【発明の名称】 イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン誘導体

(57)【要約】

【目的】 より有用性の高い抗真菌剤の開発。

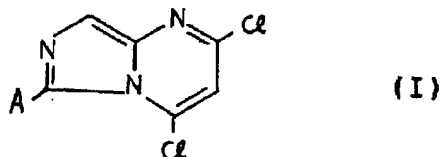
【構成】 次の一般式 (I) で示されるイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン誘導体及びその塩。



[式中Aは置換されていてもよいチエニル基を表わす]

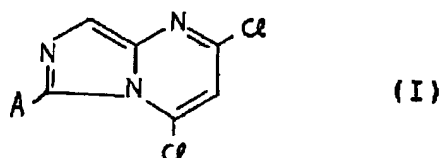
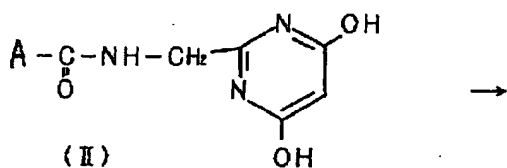
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I) で示されるイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン誘導体およびその塩。



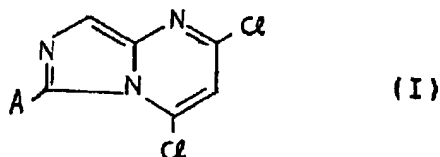
[式中、Aは置換されていてもよいチエニル基を表わす。]

【請求項 2】 一般式 (II) で示されている化合物を縮合剤で処理することを特徴とする一般式 (I) で示されるイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン誘導体の製造方法。



[式中、Aは置換されていてもよいチエニル基を表わす。]

【請求項 3】 一般式 (I) で示されるイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする抗真菌剤。

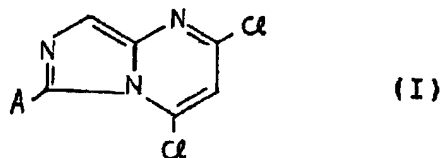


[式中、Aは置換されていてもよいチエニル基を表わす。]

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、一般式 (I) で示されるイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン誘導体およびその塩に関する。さらに詳しくは抗真菌活性を有するイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン誘導体およびその塩、それらの製造方法ならびにそれを有効成分として含有する抗真菌剤に関する。



[式中、Aは置換されていてもよいチエニル基を表わす。]

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 近年、広域抗生物質、ステロイドホルモン剤、制癌剤、免疫抑制剤等の汎用により世界的に真菌症が増加しているが、これに有効な薬剤は少ない。現在治療に使用されている薬物は、ポリエンマクロライド系およびイミダゾール系化合物程度であって、さらに有用性の高い抗真菌剤の開発が望まれている。

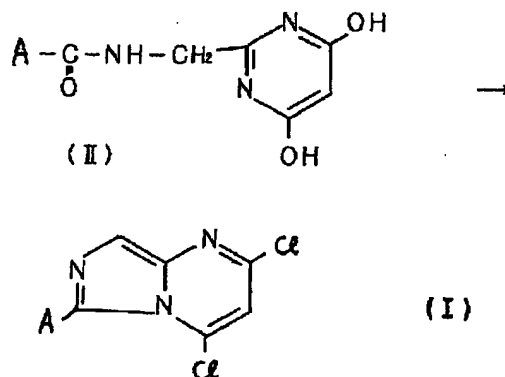
【0003】

【課題を解決するための手段】 そこで、本発明者らはより有用性の高い抗真菌剤を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られている抗真菌剤とは基本構造を全く異にした新規なイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン誘導体が広範囲な真菌に対し既存品よりも強力な活性を有することを見出した。

【0004】 本発明の一般式 (I) で示される化合物およびその塩は文献記載の新規化合物であって、抗菌作用特に真菌類に対する抗菌活性が強く、医薬のみならず動物用薬、魚介用薬、食品防腐剤として種々の形態で使用する事ができる。

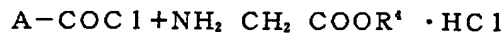
【0005】 一般式 (I) で示される化合物の塩としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、酒石酸、メタンスルホン酸の如き無機もしくは有機酸との塩があげられる。

【0006】 本発明の一般式 (I) で示される化合物は例えば以下に述べる方法により製造することができる。



[式中、Aは前記に同じ。] 即ち一般式 (II) で示されるテノイルアミノメチルピリミジン誘導体と縮合剤例えば塩化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニル等で処理することにより一般式 (I) で示されるイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン誘導体を得ることができる。

【0007】 これらの反応の出発物質であるテノイルアミノメチルピリミジン誘導体 (II) も新規物質であって下記の経路により製造される。



〔式中、 $R^4$  は低級アルキル基を表わす。〕すなわちグリシンエステル塩酸塩と種々の塩化テノイル誘導体を反応させて得たN-アシル誘導体 (III)をエタノール中で塩基の存在下に、マロンアミドと縮合させることにより前記の誘導体 (II)を得ることができる。

【0008】

【発明の効果】次に本発明化合物の抗真菌活性を表1に

示す。抗真菌試験は倍数希釈による寒天平板法により各化合物の最小発育阻止濃度を測定することによって調べた。表1からも明らかな如く、本発明化合物は真菌に対し、強力な抗菌活性を有する。

【0009】

【表1】

### 抗真菌活性

試 験 菌 株	最小発育阻止濃度(MIC. $\mu g/ml$ )				
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
キャンディダ アルビカンス (Candida albicans 9147)	3.13	3.13	0.78	0.20	1.56
キャンディダ アルビカンス (Candida albicans IFO-1388)	1.56	6.25	0.78	0.78	6.25
キャンディダ アルビカンス (Candida albicans IFO-1594)	1.56	3.13	3.13	0.20	6.25
キャンディダ アルビカンス (Candida albicans MTU-12124)	6.25	6.25	0.78	1.56	3.13
キャンディダ アルビカンス (Candida albicans KYF-602)	6.25	12.5	3.13	0.39	6.25
キャンディダ ステラテデア (Candida stellatidea IFO-1398)	1.56	6.25	0.78	0.78	1.56
ミクロスボルム カニス (Microsporum canis 200180)	1.56	1.56	0.78		
アスペルギルス フミガータス (Aspergillus fumigatus MTU-06002)	6.25	3.13	3.13		
トリコフィトン メンタグロフィーテス (Trichophyton mentagrophytes MTR-19003)	1.56	1.56	1.56	0.78	1.56
トリコフィトン メンタグロフィーテス (Trichophyton mentagrophytes MTR-19005)	1.56	0.78	0.78	0.78	1.56

【0010】次にマウス (ICR) 全身感染症に対する効果を示す。1群5匹のマウスを用い、カンジダ・アルビカンス (C. albicans KYF-1385, 接種菌量.  $2.6 \times 10^6$  個/マウス) を腹腔内に感染させた。感染後、本発明化合物を 100mg/kg/day として4日間、1日2回、経口で投与した。

【0011】本発明化合物の有効性は無処置のコントロールと共に図1及び図2に示した。これらより明らかなように本発明化合物はコントロールに比べ有効である。

【0012】

【実施例】以下実施例をあげて本発明をさらに詳細に説

明する。

【0013】 (実施例1)

2, 4-ジクロロ-6-(2-チエニル) イミダゾ

[1, 5-a] ピリミジン

2-(2-テノイルアミノメチル)-4, 6-ジヒドロキシピリミジン 1.3gにオキシ塩化リン10mlを加え、油浴上で3時間加熱還流する。余剰のオキシ塩化リンを減圧下留去した後、残渣に炭酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出する。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを減圧留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (ベンゼ

ン溶出)により精製し、さらにエタノールより再結晶すると黄色板状晶として目的物を0.56 g 得る。

融 点 152~153℃

【0014】

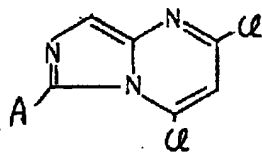
元素分析値 (C<sub>10</sub>H<sub>5</sub> N<sub>3</sub> S Cl<sub>2</sub>)

	C	H	N
計算値 (%)	44.46	1.87	15.56
実測値 (%)	44.32	1.67	15.56

【0015】実施例1と同様な方法で以下と化合物を得た。

【0017】

【0016】



実施例	A	分 子 式	融 点 (℃)	元素分析値 (%)			計算値 実測値
				C	H	N	
2		C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S	146 ~ 147	44.46 44.25	1.87 1.68	15.56 15.68	
3		C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S Br	164 ~ 165	34.41 34.67	1.16 1.03	12.04 12.09	
4		C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> S	166 ~ 167	39.43 39.29	1.32 1.16	13.80 13.99	
5		C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S	117 ~ 118	46.49 46.39	2.48 2.36	14.79 15.00	

【0018】次に中間体であるアシルアミノアルキルピリミジン誘導体 (II) の製造法について以下の参考例で説明する。

【0019】(参考例1)

2-(2-テノイルアミノメチル)-4,6-ジヒドロキシピリミジン

(i) N-(2-テノイル)グリシンエチルエステル  
グリシンエチルエステル塩酸塩22 g および無水炭酸カリウム86 g を水 600ml に溶解し、ベンゼン 600ml およびエーテル 400ml を加え室温で攪拌する。2-テノイルクロライド25 g をベンゼン 100ml に溶解した溶液を約30分間で滴下し、その後2時間室温で攪拌する。有機層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下留去すると無色結晶を得る。これをエタノールより再結晶し無色プリズ

ム晶として目的物を23 g 得る。

融 点 82~83℃

【0020】(ii) 2-(2-テノイルアミノメチル)-4,6-ジヒドロキシピリミジン

ナトリウム 1.4 g をエタノール 120ml に溶解し、これにマロンアミド 3.8 g を加え油浴上60℃で1時間攪拌する。N-(2-テノイル)グリシンエチルエステル8 g をこれに加えて6時間加熱還流する。エタノールを留去し、残渣に水を加えて酢酸で中和する。析出する結晶を濾取し、ジメチルホルムアミド (DMF) より再結晶して無色結晶として目的物を 2.8 g 得る。

融 点 270~275℃ (分解)

【0021】

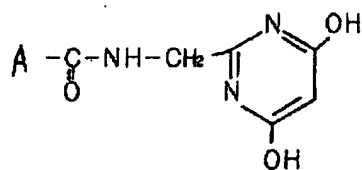
元素分析値 (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S)

	C	H	N
計算値 (%)	47.80	3.61	16.72
実測値 (%)	47.83	3.67	16.90

【0022】 参考例1と同様の方法で以下の化合物を得た。

【0024】

【0023】



参考例	A	分子式	融点(℃)
2		$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	> 300
3		$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{BrS}$	250 ~ 255 (分解)
4		$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{ClS}$	> 300
5		$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	269 ~ 276 (分解)

【図面の簡単な説明】

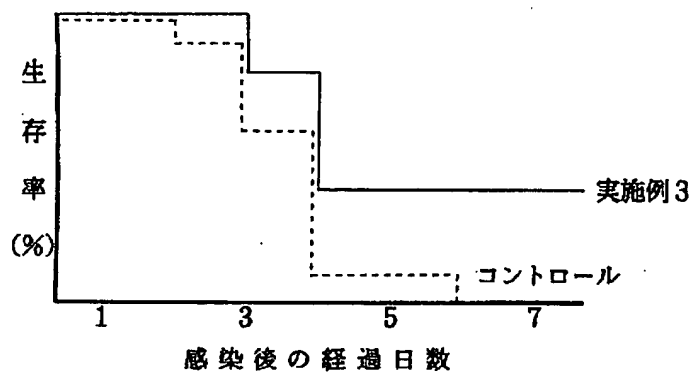
【図1】 実施例3の化合物の経口投与によるマウス・カンジダ感染症における効果を示す図表である。

【図2】 実施例4の化合物の経口投与によるマウス・カンジダ感染症における効果を示す図表である。

【図1】

カンジダ・アルビカンス KYF-1385

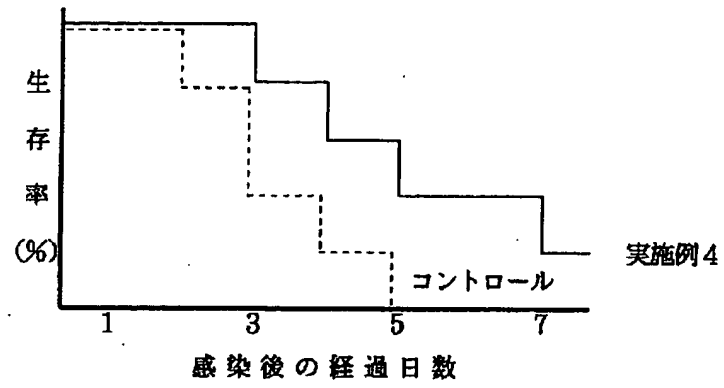
$2.6 \times 10^6$  個/マウス



【図2】

カンジダ・アルビカンス KYF-1385

$1.2 \times 10^6$  個/マウス



## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】  
日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】  
公開特許公報(A)

(11)【公開番号】  
特開平6-49070

(43)【公開日】  
平成6年(1994)2月22日

## Public Availability

(43)【公開日】  
平成6年(1994)2月22日

## Technical

(54)【発明の名称】  
イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン誘導体

(51)【国際特許分類第5版】  
C07D487/04 144 7019-4C  
// A61K 31/505 ADZ 9360-4C

【発明の数】

3

【全頁数】

6

## Filing

【審査請求】

有

(21)【出願番号】  
特願平3-205621

(22)【出願日】  
昭和59年(1984)8月7日

(62)【分割の表示】  
特願昭59-165468の分割

## Parties

## Applicants

(71)【出願人】

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 6- 49070

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1994 (1994) February 22\*

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1994 (1994) February 22\*

(54) [Title of Invention]

**IMIDAZO [1 AND 5 -A] PYRIMIDINE DERIVATIVE**

(51) [International Patent Classification, 5th Edition]

C07D487/04 144 7019-4C

// A61K 31 /505 ADZ 9360-4C

\*Number of Inventions \*

3

[Number of Pages in Document]

6

[Request for Examination]

\*

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 3- 205621

(22) [Application Date]

1984 (1984) August 7\*

(62) [Divisional Parent]

Japan Patent Application Sho 59- 165468\*\*\*

(71) [Applicant]

## 【識別番号】

000001395

## 【氏名又は名称】

杏林製薬株式会社

## 【住所又は居所】

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

## Inventors

## (72)【発明者】

## 【氏名】

入倉 勉

## 【住所又は居所】

東京都練馬区大泉学園町7丁目10番28号

## (72)【発明者】

## 【氏名】

鈴江 清吾

## 【住所又は居所】

埼玉県久喜市青葉4丁目13番地の4

## (72)【発明者】

## 【氏名】

村山 哲

## 【住所又は居所】

栃木県下都賀郡野木町大字友沼6095番地

## (72)【発明者】

## 【氏名】

木下 進

## 【住所又は居所】

栃木県下都賀郡野木町大字友沼卯ノ木5932番地

## Agents

## (74)【代理人】

## 【弁理士】

## 【氏名又は名称】

箕浦 清

## [Identification Number]

000001395

## [Name]

KYORIN PHARMACEUTICAL CO. LTD. (DN  
69-055-0488)

## [Address]

Tokyo Chiyoda-ku Kanda Surugadai 2-5

## (72) [Inventor]

## [Name]

\*\*\*

## [Address]

Tokyo Nerima-ku Oizumi Gakuen-cho 7 Chome 10\*28\*

## (72) [Inventor]

## [Name]

Suzue \*\*

## [Address]

Saitama Prefecture Kuki City blue leaf 4-Chome 13 \*4

## (72) [Inventor]

## [Name]

Murayama \*

## [Address]

Tochigi Prefecture Shimotsuga-gun Nogi-machi Oaza  
\*\*6095address

## (72) [Inventor]

## [Name]

Kinoshita \*

## [Address]

Tochigi Prefecture Shimotsuga-gun Nogi-machi Oaza \*\*\*  
[no] \*5932address

## (74) [Attorney(s) Representing All Applicants].

## [Patent Attorney]

## [Name]

Minoura \*



**Abstract**

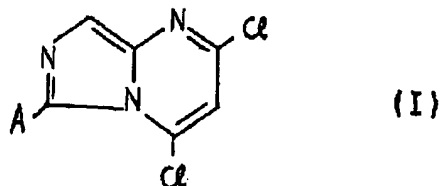
(57)【要約】

【目的】

より有用性の高い抗真菌剤の開発。

【構成】

次の一般式(I)で示されるイミダゾ[1,5-a]ピリミジン誘導体及びその塩。



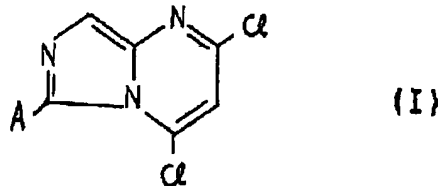
[式中 A は置換されていてもよいチエニル基を表わす]

**Claims**

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

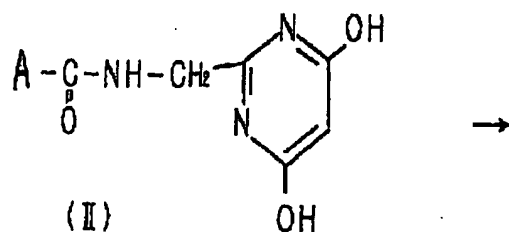
一般式(I)で示されるイミダゾ[1,5-a]ピリミジン誘導体およびその塩。



[式中、A は置換されていてもよいチエニル基を表わす。]

【請求項 2】

一般式(II)で示されている化合物を縮合剤で処理することを特徴とする一般式(I)で示されるイミダゾ[1,5-a]ピリミジン誘導体の製造方法。



(57) [Abstract]

[Objective]

Development of antimycotic where usefulness is higher.

[Constitution]

imidazo [1 and 5 -a ] pyrimidine derivative and its salt . which is shown with next General Formula (I )

[A in Formula displays optionally substitutable thienyl group ]

[Claim(s)]

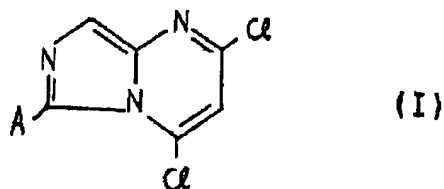
[Claim 1]

imidazo [1 and 5 -a ] pyrimidine derivative and its salt . which are shown with General Formula (I )

[In Formula, A displays optionally substitutable thienyl group . ]

[Claim 2]

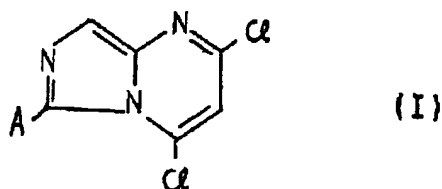
manufacturing method . of imidazo [1 and 5 -a ] pyrimidine derivative which is shown with General Formula (I ) which designates that compound which is shown with General Formula (II ) is treated with condensing agent as feature



[式中、A は置換されていてもよいチエニル基を表わす。]

【請求項 3】

一般式(I)で示されるイミダゾ[1,5-a]ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする抗真菌剤。



[式中、A は置換されていてもよいチエニル基を表わす。]

Specification

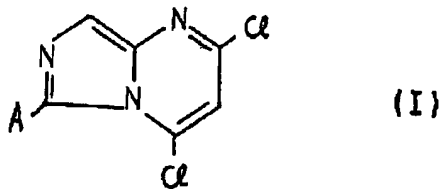
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、一般式(I)で示されるイミダゾ[1,5-a]ピリミジン誘導体およびその塩に関する。

さらに詳しくは抗真菌活性を有するイミダゾ[1,5-a]ピリミジン誘導体およびその塩、それらの製造方法ならびにそれを有効成分として含有する抗真菌剤に関する。



[式中、A は置換されていてもよいチエニル基を表わす。]

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

近年、広域抗生物質、ステロイドホルモン剤、制

[In Formula, A displays optionally substitutable thienyl group .]

[Claim 3]

antimycotic . which designates that it contains imidazo [1 and 5 -a ] pyrimidine derivative or its salt which is shown with General Formula (I) as active ingredient as feature

[In Formula, A displays optionally substitutable thienyl group .]

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

this invention regards imidazo [1 and 5 -a ] pyrimidine derivative and its salt which are shown with General Formula (I).

Furthermore details regard imidazo [1 and 5 -a ] pyrimidine derivative and those manufacturing method of the its salt , and contains that as active ingredient antimycotic which possess the antimycotic activity .

[In Formula, A displays optionally substitutable thienyl group .]

[0002]

[Prior Art And Problems To Be Solved By The Invention]

fungal infection has increased in global recently, with wide

癌剤、免疫抑制剤等の汎用により世界的に真菌症が増加しているが、これに有効な薬剤は少ない。

現在治療に使用されている薬物は、ポリエンマクロライド系およびイミダゾール系化合物程度であって、さらに有用性の高い抗真菌剤の開発が望まれている。

【0003】

【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者らはより有用性の高い抗真菌剤を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られている抗真菌剤とは基本構造を全く異にした新規なイミダゾ[1,5-a]ピリミジン誘導体が広範囲な真菌に対し既存品よりも強力な活性を有することを見出した。

【0004】

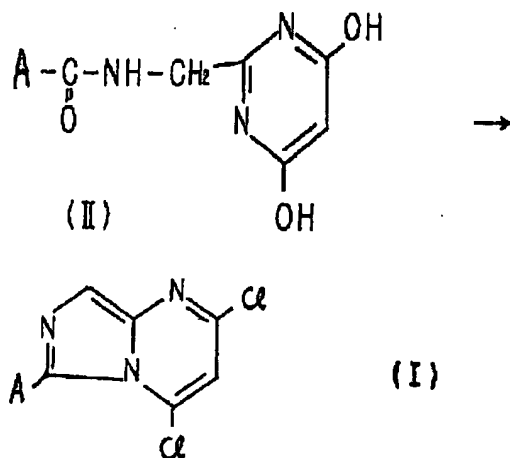
本発明の一般式(I)で示される化合物およびその塩は文献記載の新規化合物であって、抗菌作用特に真菌類に対する抗菌活性が強く、医薬のみならず動物用薬、魚介用薬、食品防腐剤として種々の形態で使用する事ができる。

【0005】

一般式(I)で示される化合物の塩としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、酒石酸、メタンスルホン酸の如き無機もしくは有機酸との塩があげられる。

【0006】

本発明の一般式(I)で示される化合物は例えば以下に述べる方法により製造することができる。



area antibiotic , steroid hormone agent , anticancer drug , immunosuppressant or other general purpose , but the effective drug is little in this.

As for drug which presently is used for treatment , with polyene macrolide system and imidazole-based compound extent , furthermore development of antimycotic where the usefulness is high is desired.

[0003]

[Means to Solve the Problems]

Then, these inventors in order that antimycotic where usefulness is higher is developed result of diligent research, antimycotic which is known so far the novel imidazo [1 and 5 -a ] pyrimidine derivative which differs basic structure completely vis-a-vis broad ranged fungi discovered fact that it possesses strong activity in comparison with the existing item.

[0004]

As for compound and its salt which are shown with General Formula (I) of this invention with novel compound which is stated in literature , antibiotic activity for antibacterial action especially Eumycota is strong, can use with various form pharmaceutical medicine for animal and medicine for fish mediating/helping, as foodstuff antiseptic furthermore.

[0005]

It can increase salt of inorganic or organic acid like for example hydrochloric acid , sulfuric acid , acetic acid , tartaric acid , methane sulfonic acid as salt of compound which is shown with General Formula (I) .

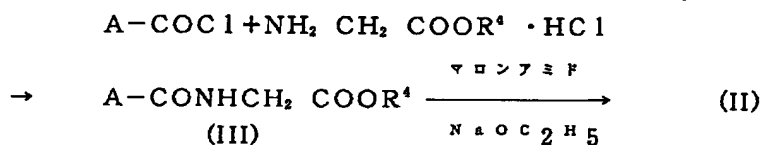
[0006]

It can produce compound which is shown with General Formula (I) of this invention with method which is expressed below for example .

[式中、A は前記に同じ。]即ち一般式(II)で示されるテノイルアミノメチルピリミジン誘導体と縮合剤例えば塩化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニル等で処理することにより一般式(I)で示されるイミダゾ[1,5-a]ピリミジン誘導体を得ることができる。

【0007】

これらの反応の出発物質であるテノイルアミノメチルピリミジン誘導体(II)も新規物質であって下記の経路により製造される。



[式中、R<sup>4</sup> は低級アルキル基を表わす。]すなわちグリシンエステル塩酸塩と種々の塩化テノイル誘導体を反応させて得た N-アシル誘導体(III)をエタノール中で塩基の存在下に、マロンアミドと縮合させることにより前記の誘導体(II)を得ることができる。

【0008】

#### 【発明の効果】

次に本発明化合物の抗真菌活性を表 1 に示す。

抗真菌試験は倍数希釈による寒天平板法により各化合物の最小発育阻止濃度を測定することによって調べた。

表 1 から明らかな如く、本発明化合物は真菌に対し、強力な抗菌活性を有する。

【0009】

【表 1】

imidazo [1 and 5 -a ] pyrimidine derivative which is shown with General Formula (I ) [In Formula, as for A same to description above. ] namely by treating with thenoyl aminomethyl pyrimidine derivative and condensing agent for example chloride phosphorus , phosphorous oxychloride , thionyl chloride etc which are shown with the General Formula (II ) can be acquired.

[0007]

Also thenoyl aminomethyl pyrimidine derivative (II ) which is a starting substance of these reactions is produced with novel substance by below-mentioned line .

It can acquire aforementioned derivative (II ) in ethanol [In Formula, R<sup>4</sup> displays lower alkyl group . ] namely by N- acyl derivative (III ) which reacting, acquires glycine ester acetate and various chloride thenoyl derivative under existing of base , Malonamide condensing.

【0008】

#### [Effects of the Invention]

antimycotic activity of the compound of this invention is shown next in Table 1 .

As for antimycotic test with number of multiples dilution you inspected by fact that minimum growth-inhibiting concentration of each compound is measured due to agar plate method.

As though it is clear even from Table 1 , the compound of this invention has strong antibiotic activity vis-a-vis fungi .

[0009]

[Table 1]

抗真菌活性

試 験 菌 株	最 小 発 育 阻 止 濃 度 (MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$ )				
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
キャンディダ アルビカンス ( <i>Candida albicans</i> 3147)	3. 13	3. 13	0. 78	0. 20	1. 56
キャンディダ アルビカンス ( <i>Candida albicans</i> IFO-1388)	1. 56	6. 25	0. 78	0. 78	6. 25
キャンディダ アルビカンス ( <i>Candida albicans</i> IFO-1594)	1. 56	3. 13	3. 13	0. 20	6. 25
キャンディダ アルビカンス ( <i>Candida albicans</i> MTU- 12124)	6. 25	6. 25	0. 78	1. 56	3. 13
キャンディダ アルビカンス ( <i>Candida albicans</i> KYF- 882)	6. 25	12. 5	3. 13	0. 39	6. 25
キャンディダ ステラテデア ( <i>Candida stellatidea</i> IFO-1398)	1. 56	6. 25	0. 78	0. 78	1. 56
ミクロスポルム カニス ( <i>Microsporium canis</i> 200100)	1. 56	1. 56	0. 78		
アスペルギルス フミガータス ( <i>Aspergillus fumigatus</i> MTU- 06002)	6. 25	3. 13	3. 13		
トリコフィトン メンタグロフィーテス ( <i>Trichophyton mentagrophytes</i> MTR- 19003)	1. 56	1. 56	1. 56	0. 78	1. 56
トリコフィトン メンタグロフィーテス ( <i>Trichophyton mentagrophytes</i> MTR- 19005)	1. 56	0. 78	0. 78	0. 78	1. 56

## 【0010】

次にマウス(ICR)全身感染症に対する効果を示す。

1群5匹のマウスを用い、カンジダ・アルビカンス(*C. albicans* KYF-1385,接種菌量.  $2.6-7.2 \times 10^6$  個/マウス)を腹腔内に感染させた。

感染後、本発明化合物を 100mg/kg/day として4日間、1日2回、経口で投与した。

## 【0011】

本発明化合物の有効性は無処置のコントロールと共に図1及び図2に示した。

これらより明らかなように本発明化合物はコントロールに比べ有効である。

## 【0010】

Effect for mouse (ICR) whole body infection next is shown.

Making use of mouse of 1 group, 5 animals, *Candida albicans* (*C. albicans* KYF-1385, inoculation amount of bacteria.  $2.6-7.2 \times 10^6$  /mouse) infection was done in intraperitoneal.

It prescribed with 4 day, twice per day, oral after infection, with the compound of this invention as 100 mg/kg/day.

## 【0011】

As for effectiveness of the compound of this invention with control of untreated it showed in Figure 1 and Figure 2.

As been clear from these, the compound of this invention is effective in comparison with control.

【0012】

## 【実施例】

以下実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明する。

【0013】

## (実施例 1)

2,4-ジクロロ-6-(2-チエニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン

2-(2-テノイルアミノメチル)-4,6-ジヒドロキシピリミジン 1.3g にオキシ塩化リン 10ml を加え、油浴上で3時間加熱還流する。

余剰のオキシ塩化リンを減圧下留去した後、残渣に炭酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出する。

クロロホルム層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。

クロロホルムを減圧留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(ベンゼン溶出)により精製し、さらにエタノールより再結晶すると黄色板状晶として目的物を 0.56g 得る。

融 点 152~153 deg C

【0014】

元素分析値(C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> SC C			I2 ) H	N
C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> SCelemental analysis values			L2) H	N
計算値(%)		44.46	1.87	15.56
calculated value Calculated value		44. 46	1. 87	15. 56
実測値(%)		44.32	1.67	15.56
actual measured value Survey value		44. 32	1. 67	15. 56

【0015】

実施例 1 と同様な方法で以下と化合物を得た。

【0016】

【0012】

## [Working Example(s)]

Listing below execution example, furthermore you explain this invention indetail.

【0013】

## (Working Example 1)

2 and 4 -dichloro -6- (2 -thienyl ) imidazo [1 and 5 -a ] pyrimidine

2 - (2 -thenoyl aminomethyl ) - In 4 and 6 -dihydroxy pyrimidine 1.3g 3 hours heating and refluxing it does on oil bath including the phosphorous oxychloride 10ml .

After under vacuum removing excess phosphorous oxychloride , in residue is extractedwith chloroform including sodium carbonate aqueous solution .

water wash it does chloroform layer , dries with anhydrous sodium sulfate .

When vacuum distillation it does chloroform , it refines residue with alumina column chromatography (benzene liquation), furthermore recrystallization does from ethanol object compound 0.56 g isobtained as yellow plate crystal .

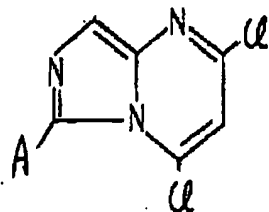
melting point 152~153 deg C

【0014】

【0015】

Below and compound was acquired with Working Example 1 and same method .

【0016】



【0017】

[0017]

実施例	A	分子式	融点 (°C)	元素分析値 (%)		計算値 実測値
				C	H	N
2		$C_{10}H_5 N_3 C l_2 S$	146 ~ 147	44.46 44.25	1.87 1.68	15.56 15.68
3		$C_{10}H_4 N_3 C l_2 S B r$	164 ~ 165	34.41 34.67	1.16 1.03	12.04 12.09
4		$C_{10}H_4 N_3 C l_3 S$	166 ~ 167	39.43 39.29	1.32 1.16	13.80 13.99
5		$C_{11}H_7 N_3 C l_2 S$	117 ~ 118	46.49 46.39	2.48 2.36	14.79 15.00

【0018】

次に中間体であるアシルアミノアルキルピリミジン誘導体(II)の製造法について以下の参考例で説明する。

【0019】

(参考例 1)

2-(2-テノイルアミノメチル)-4,6-ジヒドロキシピリミジン

(i) N-(2-テノイル)グリシンエチルエステル

グリシンエチルエステル塩酸塩 22g および無水炭酸カリウム 86g を水 600ml に溶解し、ベンゼン 600ml およびエーテル 400ml を加え室温で撹拌する。

2-テノイルクロライド 25g をベンゼン 100ml に溶解した溶液を約 30 分間で滴下し、その後 2 時間室温で撹拌する。

有機層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後

[0018]

You explain with Reference Example below concerning production method of acyl amino alkyl pyrimidine derivative (II) which is a intermediate next.

[0019]

(Reference Example 1)

2 - (2 -thenoyl aminomethyl) - 4 and 6 -dihydroxy pyrimidine

(i) N- (2 -thenoyl) glycine ethyl ester

It melts glycine ethyl ester acetate 22g and anhydrous potassium carbonate 86g in water 600 ml , it agitates with room temperature including benzene 600ml and ether 400ml .

2 -thenoyl chloride 25g it drips solution which is melted in benzene 100ml with approximately 30 minute , after that agitates with 2 hours room temperature .

When separating it does organic layer , after drying under

減圧下留去すると無色結晶を得る。

これをエタノールより再結晶し無色プリズム晶として目的物を 23g 得る。

融 点 82~83 deg C

【0020】

(ii) 2-(2-テノイルアミノメチル)-4,6-ジヒドロキシピリミジン

ナトリウム 1.4g をエタノール 120ml に溶解し、これにマロンアミド 3.8g を加え油浴上 60 deg C で 1 時間攪拌する。

N-(2-テノイル)グリシンエチルエステル 8g をこれに加え 6 時間加熱還流する。

エタノールを留去し残渣に水を加え酢酸で中和する。

析出する結晶を濾取し、ジメチルホルムアミド (DMF) より再結晶して無色結晶として目的物を 2.8g 得る。

融 点 270~275 deg C (分解)

【0021】

元素分析値 (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S)

C H N

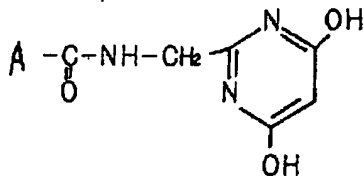
計算値 (%) 47.80 3.61 16.72

実測値 (%) 47.83 3.67 16.90

【0022】

参考例 1 と同様の方法で以下の化合物を得た。

【0023】



【0024】

vacuum removes with anhydrous sodium sulfate colorless crystal is obtained.

recrystallization it does this from ethanol and 23 g it obtains the object compound as colorless prismatic crystal .

melting point 82~83 deg C

[0020]

(ii) 2 - (2 -thenoyl aminomethyl ) - 4 and 6 -dihydroxy pyrimidine

It melts sodium 1.4g in ethanol 120ml , to this 1 hour it agitates with 60 deg C on oil bath including Malone amide 3.8g.

6 hours heating and refluxing it does N- (2 -thenoyl ) glycine ethyl ester 8g in addition to this.

It removes ethanol and in residue it neutralizes with acetic acid including water.

It filters crystal which it precipitates, dimethylformamide (DMF ) from the recrystallization does and 2.8 g it obtains object compound as colorless crystal .

melting point 270~275 deg C (Disassembly)

[0021]

elemental analysis values (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S)

C H N

calculated value (%) 47.803.6116. 72

actual measured value (%) 47.833.6716. 90


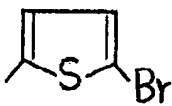
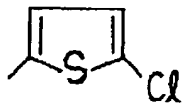
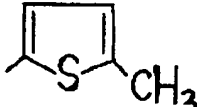
[0022]

compound below was acquired with method which is similar to the Reference Example 1.

[0023]

[0024]



参考例	A	分子式	融点 (°C)
2		$C_{10}H_9N_3O_3S$	> 300
3		$C_{10}H_8N_3O_3BrS$	250 ~ 255 (分解)
4		$C_{10}H_8N_3O_3ClS$	> 300
5		$C_{11}H_{11}N_3O_3S$	269 ~ 276 (分解)

## 【図面の簡単な説明】

## 【図1】

実施例 3 の化合物の経口投与によるマウス・カンジダ感染症における効果を示す図表である。

## 【図2】

実施例 4 の化合物の経口投与によるマウス・カンジダ感染症における効果を示す図表である。

## Drawings

## 【図1】

## [Brief Explanation of the Drawing(s)]

## [Figure 1]

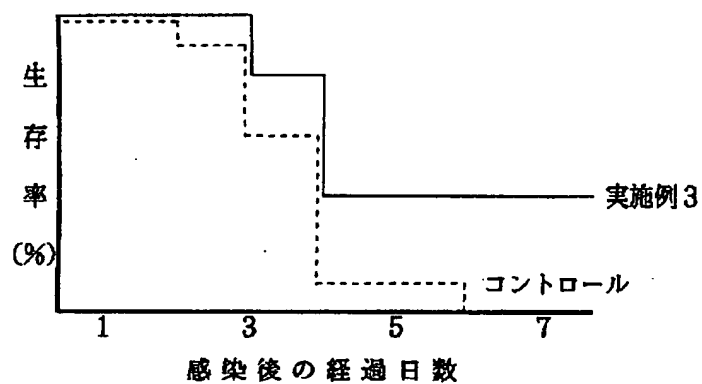
It is a diagram which shows effect in mouse \*candidal infection symptom with the oral dosage of compound of Working Example 3.

## [Figure 2]

It is a diagram which shows effect in mouse \*candidal infection symptom with the oral dosage of compound of Working Example 4.

## [Figure 1]

カンジダ・アルビカンス KYF-1385

 $2.6 \times 10^6$  個/マウス

【図2】

[Figure 2]

カンジダ・アルビカンス KYF-1385

 $1.2 \times 10^6$  個/マウス